

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ФЕНОМЕН КАТАЛЕПСИИ ОТРАЖЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ?

В. Л. Козловский<sup>1</sup>

В работе на 110 мышах изучена динамика развития феномена спонтанной и спровоцированной введением галоперидола каталепсии. Установлено, что выраженность спонтанной каталепсии прямо связана с количеством измерений (постановок мышей в “позу лектора”). Интенсивность каталепсии, как спонтанной, так и спровоцированной галоперидолом, не связана с выраженностью реакции тех же мышей на апоморфин. Предполагается, что феномен спонтанной каталепсии может оказывать незначительное влияние на результаты “фармакологических” исследований, но с его развитием надо считаться при изучении физиологических механизмов. Отсутствие связи между выраженностью каталепсии и данными апоморфинового теста, свидетельствует о сложности формирования каталепсии и не могут объясняться только изменением дофаминергических процессов в ЦНС.

**Ключевые слова:** каталепсия, галоперидол, апоморфин, методы исследования

### ВВЕДЕНИЕ

Как известно, большинство тестов, предназначенных для выявления нейролептической/антипсихотической и экстрапирамидной активности строится на результатах взаимодействия испытуемых препаратов с катехоламинергическими системами. В соответствии с принятой дофаминовой гипотезой развития психотических нарушений [2, 3, 5] в поведенческих тестах на животных оценивается влияние новых веществ на поведенческие феномены, инициируемые препаратами действующими на дофаминергическую передачу: галоперидоловая и трифтазиновая каталепсия, фенаминовая стереотипия на крысах и групповая токсичность на мышах, изменение поведения вызванного апоморфином, резерпином и т. п. Тесты связанные с влиянием препаратов на галоперидоловую и трифтазиновую каталепсию являются обязательными в “батарею нейролептических тестов” [1].

В то же время, к результатам этих исследований, особенно если характер работы связан с повторными измерениями поведения животных, нужно относиться весьма осторожно, поскольку поведение мышей и крыс может зависеть от стандартно воспроизводимых экспериментальных условий, т.е. закреплении навыка и формировании “обстановочного рефлекса” на сохранение определенной позы тела, что может вносить значительные артефакты.

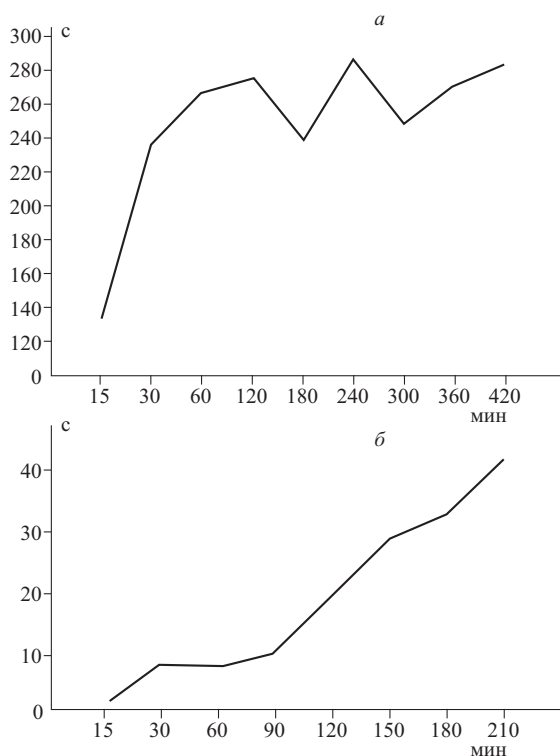
Следует заметить, что сохранение искусственно приданной позы имеет определенные онто- и филогенетические корни и сама ситуация встречается у большинства млекопитающих в периоде раннего онтогенеза. Кроме того, следует заметить, что “застывания” и временное обездвиживание также является достаточно хорошо известным феноменом и отмечается при развитии “Павловской” реакции — “что такое?”. В контексте проблемы — использование каталепсии для поиска и оценки эффективности веществ, влияющих на дофаминергические системы мозга, эти факты имеют важное значение, поскольку связаны с глубинными, генетически детерминированными поведенческими реакциями.

Целью исследования стало изучение реакции “спонтанной каталепсии” у мышей без фармакологического вмешательства, но в стандартных условиях, и ее связь с тестом “галоперидоловой каталепсии”.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены в осенне-весенний период на 110 мышах-самцах SHR (20 – 26 г), полученных из питомника “Рапполово”. Для оценки поведения животных использовали тест каталепсии, предложенный К. С. Раевским [1] в следующей модификации: передние лапы животного помещали на горизонтальную проводочную перекладину, расположенную на высоте 4 см и определяли время удержания данной позы (“поза лектора”) в течение всего времени наблюдения (5 мин). Затем подсчитывали среднее время сохранения позы для группы животных.

<sup>1</sup> Отделение клинических и экспериментальных исследований новых психотропных средств (зав. — проф. Ю. Л. Нуллер) Психоневрологического института им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 193019, ул. Бехтерева, 3.



Выраженность галоперидоловой (5 мг/кг, *a*) и спонтанной (*б*) катаlepsии у мышей.

По оси абсцисс — продолжительность эксперимента, мин; по оси ординат — время сохранения приданной “позы лектора”, с.

Выраженность апоморфиновой стереотипии у мышей определяли, помещая их в прямоугольные стандартные камеры (высота — 10 см, ширина и длина — 5 см) с плексигласовой наружной стенкой. Апоморфин (5 мг/кг) вводили подкожно непосредственно перед помещением животных в камеры. Регистрировали латентный период появления и общую продолжительность стереотипного поведения, которую проводили многократно каждые 2 мин на протяжении 1 ч. Фиксировали следующие поведенческие показатели: обнюхивание, грызение, лизание, кусание. По окончании опытов подсчитывали суммарный балл стереотипии для каждого животного за весь период наблюдений, используя следующую балльную оценку: обнюхивание — 1 балл (слабая стереотипия), грызение, лизание и кусание — 2 балла (выраженная стереотипия). Двигательную активность определяли методом “открытого поля”, измеряя количество локомоций и стоек у мышей в течение 1 мин наблюдения. Поведение животных регистрировали визуально в емкости круглой формы диаметром 50 см, имеющую диаметрально-круговую разметку.

Результаты обрабатывали, используя программные продукты Excel-97 и Statistica 5,0, подсчитывая средние значения, достоверность различий определяли по критерию U Вилкоксона — Манна — Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение теста катаlepsии на интактных мышах показало, что с увеличением числа постановок животных в “позу лектора” пропорционально увеличивается и время пребывания животных в этой позе. Зависимость длительности сохранения позы от числа измерений достоверно равна при расчете коэффициента корреляции ( $r$ ) 0,96 при  $p < 0,005$  ( $n = 24$ ). В течение 3,5 ч наблюдения продолжительность “спонтанной катаlepsии” в группе интактных мышей выросла с 2 с до 43 с. В дальнейшем в соответствии с исходной двигательной активностью всех мышей поделили на три группы: высокоактивные, показатели активности которых в “открытом поле” составляли: вертикальная — 4 стойки и горизонтальная — 31 локомоция, определенная по числу пересеченных квадратов за 1 мин регистрации, а также соответственно низкоактивные — 1 стойка и 7 локомоций и группа мышей со средними показателями: локомоций — 12, стоек — 2. При расчете коэффициентов корреляции (корреляционная пара для каждого животного определялась как соотношение, числа локомоций в “открытом поле”, к времени обездвиженности животных в тесте на катаlepsию) не было выявлено значимых связей между этими показателями. Значение коэффициента для высокоактивных мышей составляло  $r = -0,45$ ; для низкоактивных —  $r = 0,05$ ; и в “промежуточной” —  $r = -0,08$  ( $n = 30$ ).

Таким образом, результаты работы показали, что “спонтанная катаlepsия” развивается у интактных мышей и продолжительность ее увеличивается при повторных тестированиях (рисунок), но выраженность самого феномена “спонтанной катаlepsии” не зависела от исходной двигательной активности.

На следующем этапе исследования, по аналогичной схеме изучали поведение мышей при введении галоперидола. Внутривентрикулярное введение галоперидола в дозе 5 мг/кг вызывало у мышей развитие катаlepsии более чем на 7 ч. Причем спустя один – два часа после введения нейролептика катаlepsия достигала практически максимальных значений и оставалась таковой в течение всего времени наблюдения за животными. Любопытно, что введение галоперидола в дозе 2,5 мг/кг проявляется развитием катаlepsии практически такой же степени выраженности. Обнаружено, что повторные измерения продолжительности пребывания мышей в катаlepsии после введения 5 мг/кг галоперидола сопровождались ростом этого показателя. При этом катаlepsия практически достигает максимума через 120 мин наблюдения, оставаясь в дальнейшем практически постоянно высокой (см. рисунок). Мы также обнаружили, что выраженность катаlepsии, вызванной галоперидолом, не зависит от двигательной активности, для высокоактивных животных значение  $r = 0,13$ ; низкоактивных —  $r = 0,07$  и промежуточной группы —  $r = 0,28$  ( $n = 30$ ).

Эти результаты могут свидетельствовать о единых механизмах, вовлекаемых в развитие как спонтанной, так и галоперидоловой каталептогенной реакции. Поскольку в основе развития галоперидоловой каталепсии лежит блокада на уровне стриатума рецепторов чувствительных к дофамину, то можно допустить наличие подобного же механизма и в формировании спонтанной каталепсии. Однако изучение связи между выраженностью спонтанного и фармакологически спровоцированного феноменами, показало отсутствие достоверной зависимости по результатам исследования поведения 20 мышей, коэффициент корреляции составлял  $r = 0,44$  при  $p < 0,06$ .

В связи с известной точкой зрения на развитие каталепсии, как блокаду дофаминергической передачи [4] была поставлена специальная серия опытов по исследованию связи между выраженностью галоперидоловой каталепсии и реакцией животных на апоморфин, являющегося прямым агонистом дофаминергических рецепторов. Апоморфин 5 мг/кг был использован в большой дозе, позволяющей пренебречь развитием пресинаптических реакций, которые, как известно, могут приводить к подавлению дофаминергических эффектов. Расчет коэффициента корреляции показал отсутствие какой-либо зависимости между этими феноменами, аналогичные данные были получены и при попытке отыскать корреляционную зависимость между выраженностью спонтанной каталепсии и реакцией тех же мышей на апоморфин (5 мг/кг).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование теста каталепсии на мышах в условиях проведения повторных измерений может иметь определенную погрешность, с которой необходимо считаться если изучаются физиологические механизмы развития самого феномена каталепсии. Естественно, это требует более жестких контролируемых мероприятий в случае повторного воспроизведения эксперимента. Если же феномен применяется для отбора активных препаратов, то при наличии соответствующих “слепых контрольных” групп ошибкой вносимой “спонтанной каталепсией” можно пренебречь ввиду того, что “галоперидоловый радикал” механизма каталептогенной реакции намного превышает “физиологическую” часть (см. рисунок).

Весьма привлекательным выглядит предположение о возможном сходстве нейрофизиологических механизмов формирующих как “спонтанную”, так и “галоперидоловую” каталепсию. Если подобное предположение верно, то по выраженности феномена “спонтанной каталепсии” можно было бы судить о функциональном состоянии дофаминергических систем и “использовать” эти сведения при изучении реакции животных на различные нейрхимические агенты при моделировании патологических состояний, например, психотических расстройств. Однако данных для подобного заключения недостаточно, поскольку статистически значимой зависимости между этими феноме-

нами не было обнаружено. В то же время предпосылки для подобного умозаключения имеются, так как оно находится в соответствии с теоретическими представлениями о дофаминергических механизмах развития каталепсии и инициации двигательной активности, а указанные различия определялись на уровне тенденции.

В тоже время, учитывая дофаминергические процессы, несколько обескураживают результаты той части исследования, где не было обнаружено прямой зависимости между реакцией одних и тех же животных на галоперидол и апоморфин. Отсутствие прямых связей между показателями оценок поведенческих реакций мышей после введения апоморфина и галоперидола может обсуждаться со следующих позиций:

I. Вероятно, поведенческие реакции, спровоцированные агонистами и антагонистами дофамина имеют единым лишь иницирующий фактор, на уровне которого этот антагонизм и может изучаться. Если же речь идет об исследовании поведения животных, то оно, по всей видимости, после “нейрхимического толчка” связано с вовлеченностью многих структур мозга и внутрицентральными взаимодействиями, осуществляющимися при участии многих нейрхимических систем на разных физиологических уровнях формирования реакции.

II. Погрешностей методического характера, обусловленных значительным удельным весом субъективного фактора в оценке реакции, особенно тогда, когда речь идет об измерении “апоморфинового” ответа. Время продолжительности апоморфиновой стереотипии часто бывает сложно оценить ввиду того, что мыши, находясь в “стесненных методических” условиях, показывают “пограничное” поведение, трудно интерпретируемое однозначно. В меньшей степени это имеет отношение к методике оценки каталепсии.

Исключить методическую погрешность и выявить связанный дофаминозависимый характер поведенческих изменений при введении этих двух препаратов представляется возможным после проведения всесторонней оценки всех поведенческих эффектов, вызываемых этими препаратами.

III. Мы также не исключаем, что в развитии феномена “спонтанной каталепсии” кроме чистой “восковой” обездвиженности имеют значения тревожные, мнестические, мотивационные факторы, в реализации которых принимают участие многие нейрхимические системы.

## ВЫВОДЫ

1. У мышей в методических условиях измерения каталепсии развивается феномен “спонтанной каталепсии”.
2. Выраженность “спонтанной каталепсии” прямо зависит от числа измерений в опыте.

3. Катаlepsия у мышей, как “спонтанная”, так и вызванная введением галоперидола, не связана с выраженностью реакции тех же мышей на апоморфин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. С. Раевский, В. Б. Наркевич, *Экспериментальное доклиническое изучение специфической активности новых соединений, предлагаемых для клинических испытаний в качестве*

*нейролептиков (антипсихотических средств)*, Методические рекомендации МЗ РФ, Москва (1998).

2. L. Kokkinidis and H. Anisman, *Neurosci. Behav. Res.*, **5**, 449 – 461 (1981).
3. E. Richelson and A. Nelson, *Eur. J. Pharmacol.*, **103**, 197 – 204 (1984).
4. P. R. Sanberg, *Nature*, **5755**(3) 472 – 473 (1980).
5. S. H. Snyder, *Amer. J. Psychiatr.*, **130**, 61 – 67 (1973).

Поступила 24.02.03

## DOES THE CATALEPSY PHENOMENON REFLECT THE FUNCTIONAL DOPAMINERGIC ACTIVITY IN PHARMACOLOGICAL INVESTIGATIONS?

V. L. Kozlovskii

Department of Clinical and Experimental Investigations of New Psychotropic Preparations, Bekhterev Psychoneurological Institute, ul. Bekhtereva 3, St. Petersburg, 193019 Russia

The dynamics of spontaneous and haloperidol-induced catalepsy in mice has been studied. It is established that the degree of manifestation of the spontaneous catalepsy is directly related to the number of manipulations (mice standings in the “lector position”). At the same time, the intensity of catalepsy (both spontaneous and haloperidol-induced) was not related to the mice response to apomorphine injections. It is concluded that spontaneous catalepsy rather insignificantly influences the results of pharmacological tests, but this factor has to be taken into account in the study of physiological mechanisms. The absence of correlations between catalepsy manifestations and the apomorphine test results is indicative of complexity of the mechanism of this disorder and cannot be attributed entirely to the violation of dopaminergic processes in CNS.